

INFLUENZA –  
UVIJEK AKTUALNA BOLEST.....  
INFLUENZA – AN EVER  
PRESENT MEDICAL PROBLEM

## Epidemiološko praćenje influence

*Epidemiological Surveillance of Influenza*

Vladimira Lesnikar

Služba za epidemiologiju

Zavod za javno zdravstvo “Dr. Andrija Štampar”

10000 Zagreb, Mirogojska cesta 16

**Sažetak** Zbog svojih specifičnih epidemioloških karakteristika, prije svega neprestane promjene virusa koja zahtijeva svake godine ponovno prilagođavanje cjepiva, ali i straha od pojave virusa koji ima snagu pokretanja nove pandemije s velikim brojem oboljelih i povećanim brojem umrlih, influenza ima posebno mjesto u sustavu praćenja infektivnih bolesti. Svjetska zdravstvena organizacija osmislila je globalnu mrežu nadzora influence koju čine nacionalni influentni centri, suradni centri SZO-a i njegovi referalni laboratoriji. Svi oni surađuju u prikupljanju podataka o aktivnosti influence i analizi genskih i antigenih karakteristika prikupljenih izolata virusa, osiguravaju sojeve virusa koji služe za pripremu i proizvodnju cjepiva, te upozoravaju na pojavu novog tipa ili podtipa virusa koji ima pandemijski potencijal. Učinkovitost ovog sustava ovisi o brzini izmjeni kvalitetnih epidemioloških i viroloških podataka između svih sudionika, kao i o raširenosti mreže nadzora koja treba pokrивati sve regije svijeta.

**Ključne riječi:** sustav globalnog nadzora influence, nacionalni influentni centri, epidemiološki nadzor

**Summary** Due to its specific epidemiological characteristics, especially the constant changes of the virus each year requiring the re-adjustment of the vaccine, but also because of the fear of the virus outbreak which has the power to start a new pandemic with a large number of patients and an increased number of deaths, influenza has a special place in the infectious diseases surveillance system. The World Health Organization created the Global Influenza Surveillance Network consisting of National Influenza Centres, World Health Organization Collaborative Centres and its referral laboratories. They all work together to collect the information about influenza activity, analyse genetic and antigenic characteristics of collected virus isolates, provide virus strains used for the preparation and production of vaccines, and report on the emergence of new types or subtypes of viruses with a pandemic potential. The effectiveness of this system depends on a timely exchange of high-quality epidemiological and virological information among all participants and on the scope of the global surveillance network.

**Key words:** global surveillance system, national influenza centres, epidemiological surveillance

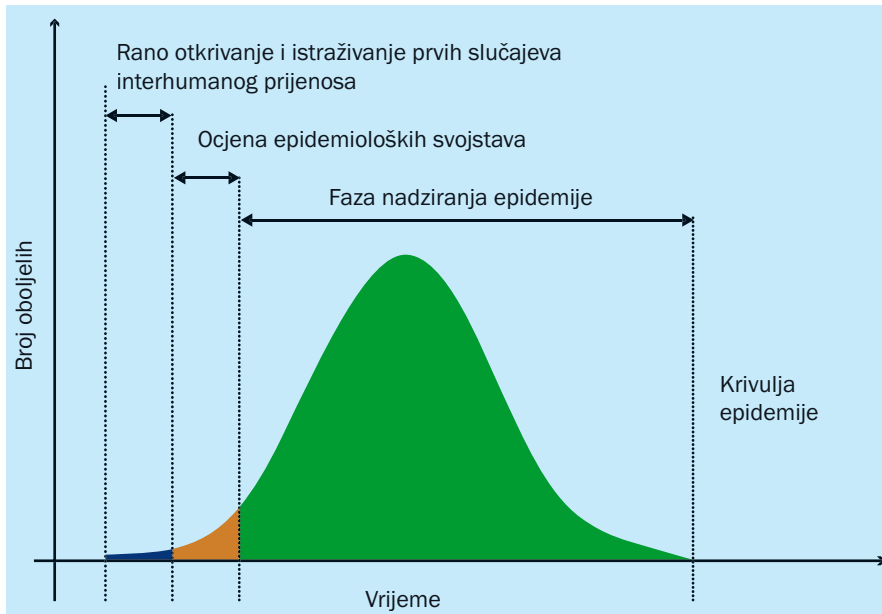
Zbog svojih osobina, prije svega redovite svakogodišnje pojave u obliku većih ili manjih epidemija te povremene i nepredvidljive pojave pandemija s velikim brojem oboljelih i povećanom smrtnosti, influenza pobuđuje veliko zanimanje i ima posebno mjesto u sustavu prijavljivanja infektivnih bolesti.

Nije moguće unaprijed predvidjeti hoće li i kada doći do značajnijih promjena virusa i hoće li takav novonastali virus imati osobine potrebne da izazove pandemiju. Temeљem iskustava, najčešće iz prethodnih pandemija tijekom prošlog stoljeća, znanstvenici se slažu u mišljenju da je pojava nove pandemije influence neizbježna, a moderni načini kretanja ljudi omogućit će njezino brzo širenje. Pojava visokopatogenog virusa influence A (H5N1) među pticama uz sporadični prijenos na ljude (1) povećala je zabrinutost zbog moguće nove pandemije.

Praćenje karakteristika influence tijekom epidemija bitno je za planiranje preventivnih mjera i identifikaciju skupina

s povećanim rizikom od nastanka komplikacija (slika 1) (2). Uspješan način kontrole epidemije i pandemije influence ovisi o ranom prepoznavanju interhumanog prijenosa, što zahtijeva dobro osmišljen sustav detekcije prvih slučajeva bolesti, brzo prikupljanje podataka, analizu i procjenu te pravodobno izvještavanje o početku epidemije (3). Sve to neće zaustaviti epidemiju, ali će ju usporiti i tako osigurati dodatno vrijeme za uvođenje javnozdravstvenih mjera prevencije te proizvodnju, nabavu i distribuciju cjepiva i antivirusnih lijekova (4, 5).

U suzbijanju epidemije od ključnog je značenja dobra i učinkovita komunikacija. U trenutku kada nastane stvaran ili potencijalni zdravstveni rizik, mogućnosti liječenja mogu biti ograničene, za osmišljavanje i provedbu intervencija potrebno je vrijeme, a financijska sredstva nerijetko su nedostupna. Stoga je izmjenjena informacija, iskustva i smjernica često najvažnija javnozdravstvena mjera u nadzoru zdravstvenog rizika.



Slika 1. Faze nadzora epidemije/pandemije

Pravodobnim upozoravanjem zdravstvenih radnika i opće populacije na mogući rizik od epidemije, raste vjerojatnost ranog otkrivanja prvih slučajeva bolesti, a time i uvođenja ranih mjera prevencije, stanovništvo spremnije prihvaća preporučeno ponašanje, smanjuje se panika, a inače ograničena sredstva lakše se usmjeravaju na bitne stvari (5-9). Dakle, učinkovita komunikacija pomaže u sprječavanju širenja bolesti i u krajnjem cilju spašava živote.

Prije svega zbog straha od ponovnog javljanja pandemije nalik na onu iz 1918. godine, na prijedlog eksperata Svjetske zdravstvene organizacije počelo je 1952. godine osnivanje globalne mreže nadzora influence (*Global Influenza Surveillance Network – GISN*) s ciljem pravodobnog otkrivanja novog soja virusa influence s pandemijskim potencijalom, ali i prevencije infekcije određivanjem i godišnjim ažuriranjem sastava cjepiva protiv influence. Međunarodni zdravstveni pravilnik (*International Health Regulations – IHR* 2005) revidiran u lipnju 2007. godine, dogovor je između 194 zemlje članice o prevenciji, zaštiti, kontroli i koordiniranom odgovoru na javnozdravstvena zbivanja od međunarodnog značenja. Prema ovom pravilniku, zemlje članice obvezno u roku od 24 sata obavještavaju SZO o pojavi četiriju bolesti među kojima je i humana influenza uzrokovana novim tipom ili podtipom virusa, uz SARS, varolu i poliomijelitis uzrokovan divljim sojem virusa (10).

Različite zemlje na razne načine prikupljaju podatke. U mnogim razvijenim zemljama, pa tako i u Hrvatskoj, dio podataka prikuplja se putem redovitih prijava infektivnih bolesti u obliku pojedinačne prijave kod pojave prvih bolesnika, a zatim nakon što se proglasi epidemija ili pandemija u obliku zbirnih prijava broja oboljelih prema dobnim skupinama. Istodobno se prikupljaju informacije o povećanom izostanku učenika s nastave, povećanom broju bolovanja zbog respiratornih bolesti, neuobičajenim grupiranjima težih oblika respiratornih bolesti, povećanom broju zdravstvenih radnika oboljelih od težih respiratornih infekcija,

povećanoj prodaji lijekova koji se obično rabe za liječenje i ublažavanje simptoma respiratornih infekcija, veterinarskim izvješćima o povećanom broju respiratornih bolesti u životinja i svim onim zbivanjima koja bi mogla upućivati na početak epidemije influence. Posebno su važni podaci koji upućuju na pojavu novog podtipa virusa influence koji karakterizira velika virulencija ili izmijenjene epidemiološke karakteristike (neočekivano teška klinička slika respiratornih bolesti povezana s većim mortalitetom, povećan broj pneumonija i sl.). Čak i praćenje novinskih članaka može upozoriti na pojavu epidemije odnosno pandemije. Tako su na pandemije tijekom 1957. godine i 1968. godine prve upozorile dnevne novine, a ne zdravstvene službe (11). Svi prikupljeni podaci posebno su vrijedni ako su prikupljeni sustavno i nadopunjeni virološkim testiranjima uzoraka.

Glavne komponente globalne mreže nadzora jesu nacionalni influentni centri (*National Influenza Center – NIC*) koji prikupljaju uzorke od pacijenata sa simptomima influence ili bolesti sličnih influenci, obavljaju osnovna testiranja i šalju reprezentativne uzorke u suradne centre Svjetske zdravstvene organizacije (*World Health Organization Collaborating Centres – WHOCCs*) i njezine referentne laboratorije (*Essential Regulatory Laboratories*) na daljnje antigene i genske analize. Trenutačno 134 ustanove iz 104 zemlje imaju ulogu nacionalnih centara za influencu i povezane su u mrežu nadzora te priznate od Svjetske zdravstvene organizacije (12).

Godišnje, nacionalni influentni centri prikupe više od 175.000 uzoraka od pacijenata oboljelih od influence ili bolesti sličnih influenci i dostavljaju oko 2.000 izolata virusa u referentne laboratorije i suradne centre Svjetske zdravstvene organizacije. NIC-ovi obavještavaju SZO i o uobičajenim epidemijama influence i bolestima koje sliče influenci, ali i o detektiranim izolatima kojima nije moguće odrediti podtip ili slabo reagiraju s dijagnostičkim testovima dobivenim od GISN. WHOCC pak opskrbljuju sve

NIC dijagnostičkim testovima koji sadržavaju poliklonske serume, monoklonska antitijela i virusne antigene za odgovarajuće sojeve virusa influence. Ovi se testovi redovito ažuriraju i distribuiraju svake godine kako bi se osigurale standardizirane analize cirkulirajućih sojeva i dostava antigenih varijanata u WHOCC radi detaljne analize. Pet suradnih centara koji su uključeni u globalnu mrežu nadzora nalazi se u Australiji, Japanu, Velikoj Britaniji i SAD-u (slika 2). Oni obavljaju antigene i genske analize izolata dobivenih od NIC-a i održavaju kolekciju različitih sojeva virusa. Osim toga, WHOCC u suradnji s referalnim laboratorijima uključenim u registraciju i provjeru kvalitete cjepiva (Australija, Velika Britanija, SAD) surađuje svake godine na serološkim istraživanjima kojima se provjerava stvara li cjepivo u uporabi zadovoljavajuću razinu antitijela za novi epidemijski soj. Na temelju tih rezultata prikupljenih uzoraka iz cijelog svijeta stručnjaci SZO-a pripremaju godišnje smjernice za sastav cjepiva protiv influence (jednom na godinu za cjepivo namijenjeno zemljama sjeverne polutke i nakon 6 mjeseci za južnu polutku) (12).



Slika 2. Suradni centri Svjetske zdravstvene organizacije

Globalni influentni program, koji redovito prati aktivnost virusa influence u svijetu, publicira podatke svakih 14 dana. Tako ažurirani podaci temelje se na dostupnim epidemiološkim i virološkim izvještajima dobivenih od regionalnih centara SZO-a, a oni ih prikupljaju od NIC zemalja članica. Podaci se prikupljaju putem elektronske mreže FluNet, osnovane 1996. godine s ciljem globalnog virološkog nadzora, i mogu odstupati od stvarnih podataka u pravodobnosti i cjelovitosti zbog razlika u načinu prikupljanja podataka u pojedinim zemljama. Svrha ovako prikupljenih podataka je pravodobna detekcija epidemije ili pandemije te utjecaj na zdravstvenu strategiju njihova suzbijanja, ali i na sastav cjepiva te njegovu distribuciju prema prioritetima. Četiri ključna cilja nadzora jesu:

1. rano otkrivati neuobičajena zbivanja ili pojave teških oblika bolesti koji mogu upućivati na značajniju promjenu virusa, odnosno pojavu novog soja virusa influence;
2. pratiti učestalost teških respiratornih bolesti općenito i težinu simptoma kao moguće posljedice influence;

3. odrediti i pratiti vulnerabilne skupine s visokim rizikom od nastanka teških oblika bolesti;
4. detektirati antigene ili genske promjene virusa u cirkulaciji ili nastanak rezistencije na antivirusne lijekove (12, 13).

Cilj rutinskog nadzora javnozdravstvenih službi jest identifikacija cirkulirajućeg soja i određivanje njegovih svojstava kako bi se na vrijeme otkrili visokovirulentni sojevi s pandemijskim potencijalom. U tom cilju povezuju se javnozdravstveni i klinički laboratoriji, kao i svi drugi laboratoriji uključujući one u državnim i privatnim zdravstvenim ustanovama. Istodobno ova mreža nadzora influence služi i kao sustav ranog upozorenja i ranog otkrivanja povećanog broja respiratornih infekcija na lokalnoj razini, utjecaja influence na zdravstvenu službu (praćenje broja ambulantnih posjeta i hospitalizacija, mortaliteta) te identifikacije populacije koja najčešće obolijeva.

Nacionalni influentni centri moraju biti sposobni što je moguće ranije detektirati novi podtip virusa influence kao uzročnika humane infekcije te pomagati razvoju, poboljšanju i implementaciji nacionalnih planova pripremljenosti za pandemiju. NIC ima i obvezu pomoći SZO-u u javnozdravstvenim aktivnostima uključujući selekciju podtipa pandemijskog i cijepnog soja; revidirati i obnoviti procjenu rizika od pandemije; surađivati u razvoju dijagnostičkih postupaka i protokola, njihovu validiranje i ažuriranje; provoditi monitoring osjetljivosti na antivirusne lijekove. NIC mora isto tako izgraditi kapacitete koji će omogućiti prijam velikog broja uzoraka za dijagnostiku u kratkom vremenu, odnosno osigurati adekvatnu integraciju laboratorija u sustav nacionalnih priprema za pandemiju. Svi oni moraju biti sposobni sa sigurnošću otkriti slučajeve infekcije novim podtipom virusa u ljudi i uspostaviti mehanizme za međusobnu suradnju različitih sektora uključujući izmjenu uzoraka/izolata virusa i informacija. Trebaju razviti standardizirane postupke za brzu izmjenu uzoraka/izolata virusa i relevantnih informacija među nacionalnim laboratorijima i zdravstvenim radnicima, ali i s drugim službama uključujući veterinarske laboratorije (12, 13).

Centri moraju osigurati redovite smjernice i edukaciju manjih laboratorija uključenih u sustav nadzora influence i njezinu dijagnostiku kako bi se osigurao dostatan kapacitet osnovnih laboratorija i moraju osigurati uvjete sigurnog rada u laboratorijima (BSL 3 - Biosafety Level 3) (12). U pandemijskom razdoblju NIC u zemljama koje još nisu zahvaćene moraju maksimalno povećati nadzor kako bi otkrili početak pandemije što ranije s ciljem da na vrijeme pokrenu prikladne mjere intervencije. U zemljama koje su zahvaćene pandemijom NIC moraju revidirati i prilagoditi ciljeve virološkog nadzora od rane detekcije svakog slučaja do monitoringa progresije pandemije, zadržavajući odgovarajući nadzor virusa kako bi se osiguralo praćenje antigenskog "drifta", osjetljivost na antivirusne lijekove i virulencija pandemijskog soja. U zemljama u kojima se jave drugi i sljedeći pandemijski valovi NIC trebaju revidirati i ponovno izraditi kapacitete za detekciju svakoga sljedećeg vala. Uza sve navedeno Nacionalni influentni centri moraju pridonijeti razvoju nacionalne strategije suzbijanja sezon-

ske i pandemijske influence te biti ključna točka za kontakt između SZO-a i nacionalnih stožera o svim pitanjima koja se odnose na nadzor influence u ljudi, osiguravajući njihovu rutinsku i hitnu međusobnu komunikaciju (12-14).

Nakon pojave "ptičje influence" početkom 2004. godine u Aziji, znatno je porastao oprez od nastanka nove pandemije. Kao rezultat toga SZO je revidirao svoj plan pripremljenosti za pandemiju gripe i redefinirao pojedine faze te jasno odredio specifičnu ulogu NIC tijekom svake faze pripremljenosti za pandemiju. Dane su smjernice kako integrirati ključne elemente laboratorijskih aktivnosti u nacionalni plan pripremljenosti za pandemiju i sve ostale planove proizašle iz njih. Definirana je uloga NIC i preporučene aktivnosti koje trebaju provoditi tijekom različitih perioda priprema za pandemiju influence.

U budućnosti se očekuje još bolja geografska pokrivenost i efikasna interaktivna mreža nadzora. Sve dostupniji elektronski mediji omogućuju brzo i pravodobno izvještavanje o izolatima virusa i o epidemiološkim podacima te olakšavaju brzu detekciju novonastalih varijanata ili pandemijskih sojeva. To će olakšati nadzor influence i pratećih bolesti te viroloških informacija, kao i poboljšati regionalnu i globalnu komunikaciju u provođenju preventivnih postupaka i mjera koje su odgovor na nastalu epidemiju.

## Zaključak

Svrha globalnog programa praćenja influence koji povezuje Svjetsku zdravstvenu organizaciju s nizom nacionalnih influentnih centara, suradnim centrima i referalnim laboratorijima jest smanjenje morbiditeta i mortaliteta uzrokovanog svakogodišnjim epidemijama influence, ali i priprema za moguću sljedeću pandemiju. To se postiže učinkovitom i pravodobnom izmjenom informacija o aktivnosti virusa influence, njezinim epidemiološkim i kliničkim karakteristikama, podacima o rizičnim skupinama za razvoj težih oblika bolesti i komplikacija te uočenoj rezistenciji na anti-virusne lijekove. Skupljanjem uzoraka i izolata virusa iz različitih izvora, njihovom genskom i antigenom analizom povećava se mogućnost brze identifikacije novonastalog tipa virusa influence koji može imati pandemijski potencijal. Njihovom analizom donosi se odluka o odabiru cijepljenog soja virusa za sljedeću sezonu. Daljnjim širenjem mreže nadzora i boljom zemljopisnom pokrivenošću uz efikasniju i bržu izmjenu podataka poboljšat će se spremnost za sljedeću epidemiju i pandemiju.

## Literatura

1. World Health Organization. situation updates – Avian influenza [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/updates/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/updates/en/index.html)
2. SMITH NM, SHAY DK, UYEKI TM i sur. Prevention and control of influenza, Recommendation of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP) MMWR Recomm Rep 2006;55:1-42.
3. LONGINI IM Jr. Containing pandemic influenza at the source. Science 2005;309:1083-7.
4. FERGUSON NM, CUMMINGS DS, FRASER C i sur. Strategies for mitigating an influenza pandemic. Nature 2006;442(7101): 448-52.
5. BELL DM. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, national and community measures. Emerg Inf Dis 2006;12(1): 88-94.
6. COX NJ, SUBBARAO K. Global epidemiology of influenza; past and present. Annu Rev Med 2000;51:407-21.
7. FAUCI AS. Seasonal and pandemic influenza preparedness and countermeasures. J Inf Dis 2006;194; (Suppl 2):S73-6.
8. FAUCI AS. Pandemic influenza threat and preparedness. Emerg Inf Dis 2006;12(1):73-7.
9. OSTERHOLM MT. Preparing for the next pandemic. N Engl J Med 2005;352(18):1839-42.
10. World Health Organization. Resolution WHA 58.3: Revision of the International Health Regulations 2006 [http://www.int/ipes/publications/wha/ihr\\_resolution.pdf](http://www.int/ipes/publications/wha/ihr_resolution.pdf)
11. KILBOURNE ED. Influenza pandemics of the 20th century. Emerg Inf Dis 2006;12(1):9-14.
12. World Health Organization. Global influenza virological surveillance. <http://www.who.int/csr/disease/influenza-network/en/index.html>

13. World Health Organization Interim Protocol:Rapid operations to contain the initial emergence of pandemic influenza [http://who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/RapidConProctoct15.pdf](http://who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/RapidConProctoct15.pdf)
14. WPRO "A Guide to Establishing Event-based Surveillance" <http://www.wpro.who.int/NR/rdonlyres/92E766DB-DF19-4F4F-90FD-C80597C0F34F/0/eventbasedsurv.pdf>

**Adresa za dopisivanje:**

Vladimira Lesnikar, dr. med.

Služba za epidemiologiju

Zavod za javno zdravstvo "Dr. Andrija Štampar"

10000 Zagreb, Mirogojska cesta 16

e-mail: vladimira.lesnikar@stampar.hr

**Primljeno/Received:**

15. 6. 2011.

June 15, 2011

**Prihvaćeno/Accepted:**

20. 6. 2011.

June 20, 2011